

경직성 뇌성마비 환자의 비복근내 보툴리눔 독소 주사후 경직 및 보행 양상의 변화

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 재활의학연구소

박창일 · 박은숙 · 신지철 · 김성우 · 김덕용 · 안재기

= Abstract =

Effects of Botulinum Toxin A Therapy on Gastrocnemius in Spastic Cerebral Palsied Children

Chang Il Park M.D., Eun Sook Park M.D., Ji Cheol Shin M.D.
Seong Woo Kim M.D., Deog Young Kim M.D. and Jae Gi Ahn M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, and Reserach Institute of Rehabilitation Medicine,
Yonsei University College of Medicine

Objectives: The aim of this study was to assess the changes of the spasticity and gait pattern after botulinum toxin A injection on the gastrocnemius muscle.

Method: Thirty five legs of twenty-six ambulatory cerebral palsy children aged from two to sixteen year old were treated. Botulinum toxin A (Allergan, USA) from 2 to 8 U/Kg bodyweight was injected on the gastrocnemius without sedation and electromyographic guidance. The modified Ashworth scale, the reflex excitability test were used for the assessment of spasticity. The changes of gait pattern were collected using 6 camera VICON system. All assessments were measured before and at two weeks after injection.

Results: 1) The modified Ashworth scale of ankle plantar flexor improved significantly. 2) The reflex excitability test result decreased significantly in gain. 3) The kinematic data showed significant improvements in sagittal plane of the ankle at two weeks after injection. The children with the genu recurvatum showed improvement in sagittal plane of the knee and those with the crouch gait didn't show aggravation of gait pattern after the injection.

Conclusion: The intramuscular botulinum toxin A injection reduced the spasticity and improved the gait pattern in the cerebral palsied children with ankle plantar flexor spasticity.

Key Words: Botulinum toxin, Spasticity, Cerebral palsy, Gastrocnemius

접수일 : 1999년 3월 15일, 게재승인일: 1999년 4월 29일

이 연구는 1996년도 보건 의료기술연구개발사업 연구비 지원에 의해 이루어진 것임(과제번호: HMP-96-17-3-1065).

서 론

뇌성마비 환자에서의 경직은 보행장애, 기능 장애, 종적 근육의 성장 저하를 초래할 뿐만 아니라 골변형을 일으키는 것으로 알려져 있다.⁴⁰⁾ 치료로는 물리치료,¹⁹⁾ 약물치료, 폐쇄이나 알콜 주사법,⁶⁾ 전기치료,³⁾ 선택적 후근 절제술²⁹⁾ 등 여러 가지 방법이 이용되고 있으나 각각의 제한점을 가지고 있다.

보툴리눔 독소는 *Clostridium botulinum*에서 분비되는 강력한 신경 독소의 일종으로 아세틸콜린을 분비하는 신경근육접합부에 선택적으로 세포내 이입되어 아세틸콜린의 분비를 억제하는 것으로 이러한 작용은 수개월 후 신경 말단의 발아로 의해 새로운 신경근 접합이 형성되어 감소하게 된다.^{26,35)} 이는 Emengen이 벨기에의 한 약단 34명이 집단적으로 마비 증상을 일으킨 신경독소를 분비하는 균주를 밝혀냄으로써 처음으로 세상에 알려지게 되었고,¹³⁾ 그 후 보툴리눔독소는 Scott³⁶⁾가 1980년 처음으로 사시의 치료에 이용한 보고 이후 임상적으로 이용하기 시작하였고, 현재까지 안검연축, 경직성 발성장애, 근이성긴장증, 사경 등 많은 질환에 이용되고 있다.^{15,21)} 그러나 근육의 경직에 대한 연구는 Das와 Park¹⁰⁾이 처음으로 6명의 편마비 환자를 대상으로 하여 주사후 의미 있는 경직의 감소를 보고하기까지 잘 알려지지 않았다. 보툴리눔 독소를 근육 내 주사하여 뇌성마비 환자의 경직을 조절하고자 하는 연구는 Koman등²⁰⁾이 경직성 뇌성마비 환자 37명을 대상으로 하여 경직의 감소, 자세의 향상 및 보행의 향상을 보고한 이후 많은 저자들에 의해 이에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나 이들 연구들은 수동적 운동범위의 향상이나 경직에 대한 임상 척도만을 이용하여 객관적이고도 직접적인 경직의 변화를 측정하지 못하였고, 간접적인 보행 척도²⁰⁾ 또는 전기측각기⁹⁾를 이용하여 보행의 향상을 보고하고 있는 바 이에 본 연구에서는 침묵 보행을 보이는 26명의 뇌성마비 환자의 비복근에 보툴리눔 독소를 주사하여 신장반사 흥분도 검사²⁴⁾를 이용하여 정량적으로 주사 전후의 족부경직의 변화를 측정하고, 보행 양상에 대해 3차원적인 분석이 가능한 동작분석기를 이용하여 주사 전후의 보행 양상의 변화를 비교 분석 하고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1) 연구 대상

연구 대상은 1995년 5월부터 1997년 5월까지 신촌 세브란스병원 재활의학과에서 치료를 받고 있는 환자중 독립적인 보행이 가능하나 족저굴곡근의 경직으로 인하여 비정상적인 보행 양상을 보인 환자 26명을 대상으로 하였다. 이들의 연령 분포는 2세부터 16세까지로 평균 4.9세였고 남자가 19명, 여자가 7명이었다. 26명의 환자 중 경직성 양하지마비형이 15명, 경직성 편마비형이 11명이었다. 주사부위에 염증, 혈액응고 질환, 신경근접합부 질환이 의심되거나, 경직성 마비형 외 다른 종류의 뇌성마비인 경우는 제외하였다. 연구기간동안 물리치료의 횟수는 변화 없도록 하였고, 항경직성약물의 투여는 하지 않았다.

2) 보툴리눔 독소 주사

보툴리눔 독소는 *Clostridium botulinum*에서 분비되는 7가지 종류 중 A형 독소를 정제한 냉장 보관된 미국 Allergan사의 Botox[®]를 이용하여 5 내지 10 cc의 생리식염수로 거품이 일어나지 않도록 조심스럽게 희석하여 26명의 환자의 35개 비복근 내에 주사하였다. 환자를 편안하게 엎드리게 한 자세에서 근전도기기를 이용하지 않고 내측, 외측 비복근에 23 G needle을 이용하여 환자의 몸무게 1 Kg 당 2 내지 8 unit (평균 3.1 unit)를 근육 내에서 3 내지 4방향으로 분산 주사하였다. 주사 시 혈관 내의 투여되지 않도록 확인하였으며, 마취나 진정제의 투여는 하지 않았다.

3) 경직 평가

경직 평가는 modified Ashworth scale, 수동적 족관절 운동범위, 전기 망치를 이용한 종골건 반사, 신장반사 흥분도 검사(reflex excitability test)를 이용하여 치료전 과 치료후 2주째 실시하였다. Modified Ashworth scale, 수동적 족관절 운동범위는 보툴리눔 주사를 투여한 모든 레에서 시행하였고, 종골건 반사 및 신장 흥분도 반사는 주사전 양측을 비교하여 경직이 심한 한 쪽 다리를 기준으로 하여 시행하여 26레를 시행하였다.

Modified Ashworth scale⁴⁾은 임상적으로 흔히 사용하는 방법중 하나로 6단계로 구분하여 측정하였고, 수동적인 족관절 운동범위는 단순각도계를 이용하여 슬관절 신전 상태와 굴곡 상태에서 배측굴곡 값을 구하였고, 족저굴곡 정도를 측정하였다.

종골건 반사²²⁾는 MS-60기기(Medelec Ltd, Surrey, England)에 부착된 전기망치를 이용하여 피검자가 엎드린 자세에서 긴장을 풀게 하고 활성 전극을 내측 비복근의 근복에 부착하고 기준전극을 같은 근육의 전에 부착한 후 전기망치를 이용하여 종골건을 10회 자극하여 기록되는 복합근활동전위의 잠시와 진폭을 평균하여 구하였다.

신장반사 흥분도 검사³⁾는 Lin등²⁴⁾이 제시한 방법과 동일하게 하여 엎드린 자세에서 Penny & Giles 전기측각기(Biometrics Ltd, U.K.)의 한쪽 끝을 종골의 후면에 부착하고 다른 한 쪽 끝은 하퇴부의 후면에 평행하게 장착한 후, 근전도 신호를 얻기 위해 기록 표면 전극을 전경골근과 비복근의 근복에 부착하고 기준전극은 기록전극의 4 cm 원위부에 부착하였다. 검사자가 피검자의 족관절을 근육이 신장되는 속도를 달리하여 수동적으로 배측굴곡, 족저굴곡을 시켜 이때 얻어지는 전기측각기에서 발생하는 족관절의 움직임 정도와 기록전극에서 발생하는 근전도 신호를 동시에 16 bit AD converter가 내장되어 있는 polygraph의 일종인 MP-100 (Biopac Inc, Goleta, CA, USA)을 통해 기록하였다. 전기측각기의 전기적 신호를 이용하여 1초 당 족관절의 움직임의 정도인 주파수를 구하였고, 기록전극에서 발생하는 근전도 신호를 full wave rectification 하여 integrated EMG값을 구하였다. 이러한 두 신호 값을 이용하여 주파수를 X축으로 하고 integrated EMG값을 Y축으로 하여 회귀 분석하였다. 이때 주파수의 변화에 따른 integrated EMG의 변화인 gain을 구하였고 integrated EMG값이 0 일 때의 주파수 값인 역치를 구하였다.

4) 보행 양상 평가

보행 양상은 3차원 보행분석기인 Vicon 370 Motion Analysis System (Oxford Metrics Inc., U.K.)을 이용하여 시공간적인 지표(temporospatial data)와 운동형상학적인 변화를 분석하였다. Vicon 370 Motion Analysis System는 6개의 적외선 카메라가 수동표식자의 움직임을 측정하여 분석하는 것으로 본 연구에

서는 먼저 적외선 카메라에서 발생할 수 있는 오차를 줄이기 위해 calibration을 시행한 후 Vicon protocol에 따라 기립 정지 상태에서 권등¹⁾이 보고한 바와 같이 천골 표식자, 양측 골반 표식자, 양측 슬관절 표식자, 양측 대퇴 표식자, 양측 경골 표식자, 양측 족관절 표식자, 양측 전족부 표식자, 양측 종골 표식자를 부착하여 검사를 시행하였다. 우선 8미터 길이의 보도를 수 차례 걷게 하여 자연스러운 보행을 유도한 후 검사하는 동안은 최소한 5차례 이상의 보행을 시도하여 이 중 가장 특징적인 보행을 선택하여 분석하였다. Vicon 370 Motion Analysis System을 통해 얻어진 visual and analog data는 VCM software를 이용하여 각 보행 주기에 따른 시상면, 관상면, 횡단면의 3차원 상의 관절의 운동인 운동형상학적 자료와 시공간적인 지표를 구하였다. 본 검사는 주사 전에 시행하였고, 주사 후 2주째 다시 시행하여 주사 전후의 변화를 비교 분석하였다.

5) 통계 분석

개인용 컴퓨터 분석 프로그램인 SPSS 6.0 for windows을 이용하여 modified Ashworth scale의 변화는 비모수 검정 방법인 Wilcoxon-signed rank sum test를 이용하였고, 그외 변수는 모수 검정 방법인 paired t-test로 통계 분석하였다. p value가 0.01 미만인 것을 통계학적으로 유의 있는 것으로 하였다.

결 과

1) Modified ashworth scale과 반응 여부

주사 후 1주간 추적 관찰하여 modified ashworth scale상 1 grade이상의 경직 감소가 지속적으로 있는 경우를 반응이 있는 것으로 정의하였을 때 26명의 환자의 다리 35례 중 8례에서 반응이 없어 보툴리눔 주사에 대한 반응률은 77.1%이었으며, 양하지마비형 환자에서는 양측하지의 반응이 상이한 경우는 없었다. 반응을 보인 27례에서 주사후 1일에서 6일까지 반응을 나타내었고, 3일 이내 반응을 보인 경우가 23례로 거의 대부분을 차지하였다. 평균 반응일은 2.1일이었다.

족관절 족저근의 경직척도인 Modified Ashworth scale은 주사 전 평균 3.0 ± 0.8 grade이었고 주사 후에

Table 1. Comparison of Modified Ashworth Scale between before and after the Injection of Botulinum Toxin A (n=35 legs)

Spastic muscles	Before	After
Hip adductor	1.2±1.1	1.1±1.0
Knee flexor	0.8±0.7	0.7±0.6
Ankle plantar flexor	3.0±0.8	1.9±1.0*

Values are mean±standard deviation (grade).

*p value < 0.01

Table 2. Comparison of Passive Range of Motion of Ankle before with after the Injection of Botulinum Toxin A (n=35 legs)

	Before	After
Ankle dorsiflexion with knee extension	4.5±9.8	16.7±14.0*
Ankle dorsiflexion with knee flexion	22.7±15.7	28.4±15.4*
Ankle plantar flexion	39.4±8.3	40.8±5.4

Values are mean±standard deviation (degree).

*p value < 0.01

는 평균 1.9±1.0 grade로 주사 전에 비해 통계학적으로 의미 있게 감소하였다. 슬관절 굴곡근의 경우 35례 중 4례에서 경직의 감소를 관찰할 수 있었으나, 슬관절 굴곡근과 고관절 내전근의 경직은 주사 전후간의 의미있는 차이를 보이지 않았다(Table 1).

2) 수동적 족관절 운동범위

슬관절 신전 상태에서 족관절 배측굴곡은 주사전 평균 4.5도이었고 주사후 평균 16.7도, 슬관절 굴곡 상태에서 족관절 배측굴곡은 주사전 평균 22.7도, 주사후 28.4도로 주사 전에 비해 모두 의미 있게 증가하였다(p<0.01). 그러나 족관절 족저굴곡은 주사 전후간의 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3) 신장반사 흥분도 검사의 gain과 역치

비복근의 신장반사 gain값의 변화를 보면 주사 전 평균 10.4 mV/Hz이었고 주사후 평균 7.5 mV/Hz로 통계학적으로 의미 있게 감소하였으나(p<0.01), 비복

Table 3. Changes of Gain and Threshold on Gastrocnemius for Reflex Excitability Test after Injection of Botulinum Toxin (n=26 legs)

	Before	After
Gain (mV/Hz)	10.4±7.5	7.5±4.1*
Threshold (Hz)	1.2±0.4	1.4±0.7

Values are mean±standard deviation.

*p value < 0.01

Table 4. Changes of Latency and Amplitude of Ankle T-Reflex after Injection of Botulinum Toxin (n=26 legs)

	Before	After
Latency (msec)	14.9±4.7	15.0±5.1
Amplitude (mV)	3.6±2.4	2.3±1.1*

Values are mean±standard deviation.

*p value < 0.01

근의 신장반사 역치값은 주사 전후간 의미 있는 차이는 없었다(Table 3).

4) 종골건 반사의 잠시 및 진폭

주사 후 족부 종골건 반사의 잠시는 평균 15.0 msec로 주사 전 평균 14.9 msec에 비해 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 진폭은 주사 전 평균 3.6 mV, 주사 후 평균 2.3 mV로 주사 후 의미 있는 감소를 보였다(p<0.01)(Table 4).

5) 시공간적인 지표

주사 후 분속수는 증가하는 경향을 보였으나, 활보장은 감소하는 경향을 보여, 보행속도는 0.7 m/sec에서 0.7 m/sec로 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 양하지 지지기 및 단하지 지지기의 비중도 주사 전후간에 통계학적 의미 있는 차이는 보이지 않았다(Table 5).

6) 족관절의 운동형상학적 지표

족관절의 시상면에서의 운동형상학적인 지표를 보면 접지기때의 족관절 각도가 주사 전 평균 5.7도 족저굴곡 상태에서 주사 후 평균 0.2도 족저굴곡 상

Table 5. Changes of Temporospatial data of Gait after Injection of Botulinum Toxin A (n=35 legs)

	Before	After
Speed (m/sec)	0.7±0.3	0.7±0.3
Step length (cm)	33.3±12.5	32.1±12.5
Cadence (steps/min)	121.7±43.1	124.2±32.5
Single support time (%)	30.4±7.0	30.6±5.9
Double support time (%)	39.4±14.7	38.2±11.4

Values are mean±standard deviation.

*p value < 0.01

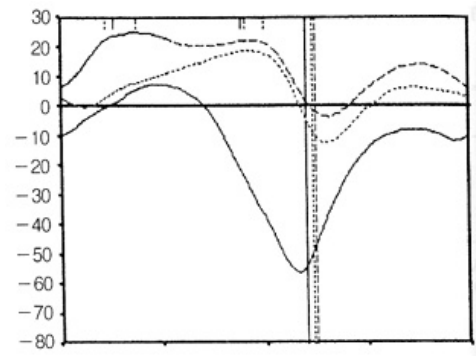
Table 6. Changes of Ankle Sagittal Kinematic data after Injection of Botulinum Toxin A (n=35 legs)

	Before	After
Ankle DF ¹⁾ angle at IC ²⁾ (°)	-5.7±11.1	-0.2±9.7*
Peak ankle DF ¹⁾ angle during ST ³⁾ phase(°)	6.9±10.3	13.4±7.4*
Peak ankle DF ¹⁾ angle at toe-off(°)	-22.7±18.8	-15.1±11.9*
Peak ankle DF ¹⁾ angle during SW ⁴⁾ phase(°)	-5.4±10.2	2.2±10.2*
Ankle DF ¹⁾ angle at 98% GC ⁵⁾ (°)	-8.6±9.5	-1.5±10.0*
% GC ⁵⁾ at peak ankle DF ¹⁾ (%)	30.7±21.7	27.6±18.5
% GC ⁵⁾ peak ankle PF ⁶⁾ (%)	67.7±18.1	72.3±13.4

Values are mean±standard deviation.

1. DF: dorsiflexion, 2. IC: initial contact, 3. ST: stance phase, 4. SW: swing phase, 5. GC: gait cycle, 6. PF: plantar flexion
*p value < 0.01

태로 향상되었고, 98% 보행주기에서도 주사 전 평균 8.6도 족저굴곡 상태이었으나 주사 후 평균 1.5도 족저굴곡 상태로 향상되었다($p < 0.01$). 그밖에도 입각기 동안의 최대 배측굴곡 각도는 주사 전 6.9도 배측굴곡 상태에서 주사 후 13.4도 배측굴곡 상태로 통계학적 유의있게 향상되었고, 유각기 동안의 최대 족저굴곡 각도는 주사 전 5.4도 족저굴곡 상태에서 주사 후 2.2도 족저굴곡 상태로 주사 전에 비해 유의있게 향상되었다($p < 0.01$). 그러나 그 시기는 주사 전에 비해 유의 있는 차이를 보이지 않았다. 발가락

**Fig. 1.** Changes of ankle kinematic data after botulinum toxin injection.

pre-injection

age-matched normal

post-injection

때기 시기때의 족저굴곡각도는 주사 전 평균 22.7도에서 주사 후 평균 15.1도로 통계학적 유의 있게 감소하였다(Table 6)($p < 0.01$). Fig. 1은 4세된 뇌성마비 양하지 마비형 환자의 주사 전후 변화에 대한 운동형상적 변화를 나타내는 것으로 주사 전 보행주기동안 계속하여 보였던 족저굴곡이 감소하여 정상에 가까운 양상을 보였다.

7) 슬관절의 운동형상학적 지표

주사 전 35례중 슬관절의 과신전을 보인 레가 17례이었으며, 쭈그림 보행(crouch gait)을 보인 레가 10례였다. 슬관절의 과신전을 보인 환자에서 주사 후 입각기의 최소한 각도 즉 최대 슬관절 신전각도가 평균 1.0도 굴곡 상태로 주사 전 평균 4.7도 신전 상태에 비해 통계학적 유의 있게 향상되었다($p < 0.01$). 그러나 주사 후 접지기때의 슬관절 각도, 유각기의 최대 슬관절 각도 즉 최대 슬관절 굴곡각도는 통계학적으로 유의 있는 차이를 보이지 않았고, 최대 및 최소 슬관절 각도를 보이는 시기 또한 통계학적 유의 있는 차이가 없었다(Table 7). Fig. 2은 4세된 뇌성마비 양하지 마비형 환자의 주사전후 변화에 대한 운동형상적 변화를 나타내는 것으로 주사 전 입각기 시 보이던 슬관절 과신전이 주사 후 감소하였다.

주사전 쭈그림 보행을 보인 환자들에서도 주사 후에 접지기때의 슬관절 각도, 유각기 시기의 최대 굴곡 각도는 통계학적 유의 있는 차이를 보이지 않았

Table 7. Changes of Knee Sagittal Kinematic Data with Genu Recurvatum after Injection of Botulinum Toxin A (n=17 legs)

	Before	After
Knee angle at IC ¹⁾ (°)	25.9±9.1	32.3±19.3
Minimal knee angle during ST ²⁾ phase (°)	-4.7±5.5	1.0±6.3*
Maximal knee angle during SW ³⁾ phase (°)	57.7±10.7	53.4±10.1
% GC ⁴⁾ at minimal knee angle (%)	36.7±12.4	38.9±10.1
% GC ⁴⁾ at maximal knee angle (%)	81.6±5.4	82.0±7.2

Values are mean±standard deviation.

1. IC: initial contact, 2. ST: stance phase, 3. SW: swing,

4. GC: gait cycle

*p value < 0.01

Table 8. Changes of Knee Sagittal Kinematic Data with Crouch Gait Pattern after Injection of Botulinum Toxin A (n=10 legs)

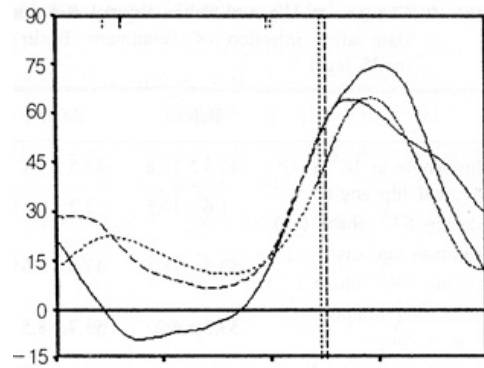
	Before	After
Knee angle at IC ¹⁾ (°)	41.6±18.2	34.4±12.2
Minimal knee angle during ST ²⁾ phase (°)	28.2±6.7	12.9±13.7*
Maximal knee angle during SW ³⁾ phase (°)	71.0±11.6	65.0±7.8
% GC ⁴⁾ at minimal knee angle (%)	33.6±18.4	36.4±10.8
% GC ⁴⁾ at maximal knee angle (%)	79.8±3.7	79.4±6.7

Values are mean±standard deviation.

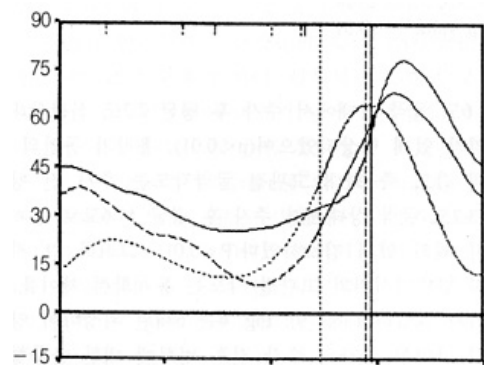
1. IC: initial contact, 2. ST: stance phase, 3. SW: swing, 4. GC: gait cycle

*p value < 0.01

으나, 입각기의 최소 각도 즉 최대 슬관절 신전 각도는 주사 전 평균 28.2도에서 주사 후 평균 12.9도로 유의 있게 감소하였다(p<0.01). 그러나 주사 후 접지기때의 슬관절 각도, 유각기의 최대 슬관절 각도 즉 최대 슬관절 굴곡각도는 통계학적 유의 있는 차이를 보이지 않았고, 최대 및 최소 슬관절 각도를 보이는

**Fig. 2.** Changes of knee kinematic data in children with genu recurvatum after botulinum toxin injection.

pre-injection
post-injection
age-matched normal

**Fig. 3.** Changes of ankle kinematic data in children with crouch gait after botulinum toxin injection.

pre-injection
post-injection
age-matched normal

시기 또한 통계학적으로 유의 있는 차이가 없었다 (Table 8). Fig. 3은 6세된 뇌성마비 양하지 마비형 환자의 주사 전후 변화에 대한 운동형상적 변화를 나타내는 것으로 주사 전 보행주기동안 보였던 쭈그림 보행 양상보였으나 주사 후 입각기동안 슬관절 과굴곡 현상이 감소함을 관찰할 수 있었다.

8) 고관절 및 골반의 운동형상학적 지표

고관절의 운동형상학적 지표를 살펴보면 입각기 동안의 최소 각도 즉 최대 신전 각도는 주사전 평균

Table 9. Changes of Hip and Pelvis Sagittal Kinematic Data after Injection of Botulinum Toxin A (n=35 legs)

	Before	After
Hip Angle at IC ¹⁾ (°)	45.5±10.8	43.5±7.4
Minimal hip angle during ST ²⁾ phase (°)	1.6±10.5	-2.2±10.7*
Maximal hip angle during SW ³⁾ phase (°)	53.7±11.1	47.6±8.6*
% GC ⁴⁾ at minimal hip angle (%)	53.3±6.2	53.7±8.5
% GC ⁴⁾ at maximal hip angle (%)	93.5±3.8	94.6±3.1
Maximal pelvis tilt angle (%)	20.3±5.1	19.1±6.5

Values are mean±standard deviation.

1. IC: initial contact, 2. ST: stance phase, 3. SW: swing, 4. GC: gait cycle

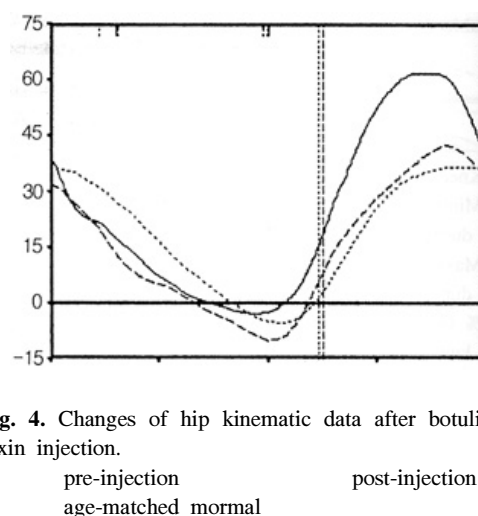
*p value < 0.01

1.6도 굴곡 상태에서 주사 후 평균 2.2도 신전상태로의 있게 향상되었으며(p<0.01), 유각기 동안의 최대 각도 즉 최대 고관절 굴곡각도는 주사 전 평균 53.7도 굴곡 상태에서 주사 후 평균 47.6도로 통계학적 의의 있게 감소하였다(P<0.01). 그러나 그 시기 및 접지기시기의 고관절 각도는 통계학적 차이를 보이지 않았다(Table 9). Fig. 4는 6세된 뇌성마비 양하지 마비환자의 주사 전후 변화에 대한 운동형상적 변화를 나타내는 것으로 주사 전 입각기때의 최대신전 각도와 유각기때의 최대 굴곡 각도가 주사 후 향상되어 정상에 가까워짐을 관찰할 수 있었다.

골반의 최대 경사각은 주사 전에 평균 20.3도에서 주사 후 평균 19.3도로 향상되는 경향을 보였으나 통계학적 차이를 보이지는 않았다(Table 9).

고 찰

보행은 네발 동물과는 달리 상지의 자유로운 움직임이 가능한 상태에서 장소의 이동을 가능하게 해주는 인간 특유의 숙성이다. 효과적인 보행을 위해서는 입각기의 안정성이 유지되어야 하며, 유각기때 발이 바닥에 끌리지 않아야하며, 유각기 말기에는 접지 전에 적절한 발의 위치가 선정되어야 하며, 적

**Fig. 4.** Changes of hip kinematic data after botulinum toxin injection.

절한 확보장과 무게중심의 움직임의 최소화를 통한 에너지 보존이 중요하다.¹⁶⁾ 그러나 뇌성마비 환아에서는 미성숙한 뇌의 손상으로 인해 중추신경계의 조절 능력이 소실되게 되어 보행 중 원시반사가 잔존하며, 경직등의 비정상적인 근긴장도를 초래하고, 주동근과 길항근이 부조화를 보이고, 또한 평형 감각의 소실로 정상과는 달리 비정상 보행 양상을 보이게 된다.¹⁷⁾ 뇌성마비의 대표적인 비정상 보행 양상은 첨족 보행, 찰그림 보행, 슬관절의 과신전, 고관절의 과도한 내전 및 내회전, 요추부 전만 등이다.¹⁷⁾ 이중 첨족 보행은 경직성 뇌성마비 환아에서 가장 흔한 비정상적인 보행 양상으로 이의 원인으로는 크게 비복근과 같은 족관절 족저굴곡근의 경직에 의한 동적 변형과 그 이러한 경직이 지속되어 구축을 초래하여 생기는 근정지성 구축(myostatic contracture)으로 크게 나눌 수 있다.⁵⁾ 이러한 첨족 보행의 치료를 위해서 지금까지 물리치료,¹⁹⁾ 경구약물, alcohol이나 phenol을 이용한 신경 차단술,⁶⁾ 전기치료,³⁾ 정형외과적 수술,¹²⁾ 선택적 후근 절제술²⁹⁾ 등 많은 연구와 치료 방법이 소개되고 있다. 항경직성약물은 그 효과가 떨어지며, 진정효과 및 간독성과 같은 다른 부작용을 초래할 수 있으며, 알콜이나 페놀 주사요법은 심한 동통을 유발하여 경우에 따라서는 마취를 요하는 경우가 있고, 장기간동안의 근력의 약화를 초래할 수 있다.²⁰⁾ 수술은 보존적 요법에 실패하였을 때 보통 이용되는데 마취를 필요하기 때문에 수술후 마취후

유증, 호흡기계 합병증, 수술 감염 등을 초래할 수 있다.²⁰⁾

보툴리눔 독소는 혐기성 그람 음성 간균의 일종인 *Clostridium botulinum*에서 추출한 신경독소²³⁾로 8가지의 종류로 세분된다.³⁵⁾ 그중 A형은 가장 강력하며, 쉽게 결정화가 가능하고, 안정적이다.³⁷⁾ 이 독소는 아세틸콜린을 신경전달물질로 이용하는 근신경접합부와 자율신경계의 시냅스 부위에 선택적으로 작용하여 콜린의 저장이나 생성에 관여하지 않고 단지 전달을 비가역적으로 봉쇄하는 작용을 하는 것으로 증명되었다.³⁸⁾ 보툴리눔 독소에 의한 마비는 새로운 운동신경의 발아와 새로운 신경근 접합부의 발생으로 인해 점차 회복된다.¹¹⁾

본 연구에서는 26명의 독립적 보행이 가능한 경직성 뇌성마비 환아를 대상으로 비복근 내에 보툴리눔 독소를 주사한 후 신장반사흥분 검사, 종골근 반사 측정용 이용하여 통계적 유의 있게 족관절 족저근의 경직이 감소하고 수동적 운동범위가 증가함을 관찰하여 기존 여러 연구^{9,10,18,39)}와 비슷한 결과를 얻었다. 그러나 본 연구에서는 기존 연구들에서 이용한 경직 척도 측정 방법인 modified Ashworth scale, 수동적 관절 운동범위 측정보다 정확한 평가방법을 이용하여 보다 객관적으로 증명할 수 있었다.

원격효과는 주사부위의 다른 근육에서도 보툴리눔 독소의 효과를 나타내는 것으로 본 연구에서는 상지나 고관절 주위근에서는 경직의 감소나 근력약화 등을 관찰할 수 없었으나, 족관절 족저굴곡근 경직의 감소 뿐만 아니라 35례 중 4례에서 슬관절 굴곡근의 경직 감소 즉 원격 효과를 관찰하여 박등²⁾이 25명의 뇌성마비 환아를 대상으로 하여 장내전근과 내측 슬와부 근육군, 장내전근과 비복근 주사후 주사를 맞지 않은 주위 근육인 족관절과 슬관절 근육에서 경미한 원격 효과를 관찰하였다는 보고와 비슷하였다. 그러나 일부 연구자들은 매우 떨어져 있는 근육에서도 이와 같은 효과를 보고하였는데, Sanders등³⁴⁾은 동안근에 주사시 단지신근에서 single fiber EMG상 jitter를 관찰하였다고 하였고, Nix등²⁷⁾은 경비골근 비후 환자에 주사시 연하곤란이 있었다는 보고하였다.

보툴리눔독소는 매우 그 효과가 강력한 신경독소로 전신적인 부작용을 초래할 가능성이 있으나, 본 연구에서는 Koman등²⁰⁾이 연구 초기에는 전신 마취하에 시술하였으나 마취없이도 안전하게 시술이 가

능하였다는 보고를 참조하여 연령이 낮은 환아 몇례에서 국소 마취제 크림을 이용한 경우를 제외하고, 전신마취나 진정제 투여 등을 투여하지 않고 모든 레에서 문제없이 시술할 수 있었으며, 연하곤란과 같은 주사부위에서 멀리 떨어진 곳에서의 임상적 증상이나 다른 자율신경계 이상에 의한 부작용을 전혀 관찰할 수 없어 보툴리눔 독소 주사는 신경독소임에도 불구하고 안전하고, 편하게 시술할 수 있을 것으로 생각된다.

경직근에 있어 보툴리눔 독소 주사 후 효과가 있는 반응률은 연구자^{7,9,10,18,39)}에 따라 다르게 보고하고 있지만 대략 76%에서 96% 정도로 알려져 있다. 본 연구에서는 modified Ashworth scale상 1 grade 이상의 경직의 감소가 있는 경우를 반응이 있다고 하였을 때 77.1% 즉 35례 중 27례에서 반응을 보여 기존의 연구에 비해 비교적 낮은 반응률을 보였다. 보툴리눔 독소 주사후의 반응 유무 및 효과 정도에 영향을 미칠 수 있는 인자들로는 대상군의 특성, 주사방법, 사용한 용량, 대상 근육의 차이, 항체형성 등으로 보고되고 있다. 본 연구에서 비교적 낮은 반응률을 보인 가능한 이유로서는 첫번째, 부적절한 주사용량이다.³⁷⁾ 본 연구에서는 Cosgrove등⁹⁾의 5-28 unit/Kg을 사용한 주사용량보다는 훨씬 적었으나 박,²⁾ Sutherland등,³⁹⁾ Koman등²⁰⁾의 연구에 기초하여 평균 3 unit/Kg을 사용하였다. 본 연구에서 반응률을 보인군과 보이지 않은 군 간에 주사용량에는 큰 차이를 보이지 않는 것 등으로 보아 단순히 주사용량이 저 반응률을 보인 원인이라고 보기 어렵다고 생각된다. 두 번째로는 주사방법에 관한 것으로 현재까지 이용되는 방법은 해부학적 구조를 이용하여 주사하는 방법과 근전도를 이용하는 방법으로 크게 두가지로 대별되는데,⁷⁾ 본 연구에서는 근전도를 이용하지 않고 신경이 근육 내로 들어갈 것으로 추정되는 부위에 주사하였다. 이는 Koman등²⁰⁾과 Cosgrove등⁹⁾이 이용한 방법과 동일하였다. 그러나 Shaari등³³⁾은 쥐를 대상으로 한 동물실험에서 신경이 근육내로 들어가는 지점에서 약 0.5 cm만 떨어져도 그 효과가 반 정도로 준다고 보고하여 근전도의 중요성을 강조하였고, Comella등⁸⁾은 52명의 사경환자를 대상으로 하여 근전도를 이용한 경우가 더욱 효과적이라 보고하였다. 그러나 Childers등⁷⁾은 운동점을 근전도를 이용하여 주사위치를 결정한 경우나 근복에 주사한 경우의 효

과를 비교하였을 때 차이를 찾지 못하였다고 보고하여 어떠한 방법이 더 효과적일 것인지 아직 확립된 바 없다. 본 저자는 Wiegand등⁴¹⁾이 고양이를 대상으로 한 연구에서 근육주사후 척수내에서도 독소를 발견할 수 있었다는 보고, O' Brien등²⁸⁾이 주사부위를 찾기 위해서 표피근육은 단순 촉진만으로 확인이 가능하나 심부 근육은 근전도 기계를 이용하여 정확히 찾을 수 있다고 보고 등을 참조하여 생각해 볼 때 비복근과 같은 표재성 근육의 경우는 근전도를 이용한 주사부위를 결정시, 소아의 경우 특히 동통을 유발하게되며, 이로 인한 시술의 어려움이 초래될 가능성이 많기 때문에 굳이 근전도를 이용한 시술은 필요 없을 것으로 생각되어 진다. 세 번째로는 본 연구에서는 주사 이전에 환아의 침묵보행의 원인인 근정지성 구축 여부에 대한 검사를 통해 구축이 의심되는 경우를 적극적으로 제외하지 않았던 것이다. Sutherland등³⁹⁾은 수동적 족관절 운동범위가 0도 이상인 경우를 동적 구축으로 정의하여 관절 구축이 의심되는 경우를 독소 주사 시술에서 제외하였다고 하였고, Cosgrove등⁹⁾은 전신마취하에서 이학적 검사를 시행하여 주사전에 관절 구축 여부를 알 수 있었다고 하였으나, 단순한 이학적 검사만으로 동적 구축과 관절 구축을 구분한다는 것은 매우 어려운 일이다. 이를 구분하기 위해서는 국소마취제를 이용한 신경 차단술, 전신마취하에서의 운동범위의 검사, 근전도를 이용한 근육의 활성도 여부 검사 등이 제시되고 있어,²⁵⁾ 이에 대한 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 네 번째로 가능한 원인은 보툴리눔 독소에 대한 항체이다. Smith-Kettle Eye Research Institute는 여러 병원의 공동 연구에서 반응이 좋았던 군에서는 항체를 발견할 수 없었으나, 반응이 좋지 않았던 군에서는 28.7%에서 항체검사에서 양성을 보여 반응 여부에 항체가 중요한 역할을 할 것이라는 보고¹⁴⁾와 같이 항체 유무에 따라 반응 유무에 영향을 미칠 것으로 생각되며, 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

보툴리눔 독소 주사후 뇌성마비 환아에서의 보행 양상의 변화는 Koman등²⁰⁾이 독립적 보행이 가능한 환아를 대상으로 하여 비복근 및 후경골근에 주사하여 임상 척도인 physical rating scale을 측정하였을 때 의의 있게 보행양상이 향상되었음을 보고하였고, Cosgrove등⁹⁾은 비복근에 주사후 전기촉각기를 슬관

절과 족관절에 부착한후 시상면에서의 보행 양상의 변화를 측정한 결과 족관절에서 입각기의 최대 배측 굴곡각도가 의의 있게 증가하고, 유각기동안 발이 끌리지 않으며, 쭈그림 보행을 보이는 환아의 슬굴곡근에 주사시 입각기 최대 슬관절 신전 각도의 의의 있는 향상을 보고하여 보툴리눔 독소가 뇌성마비 환아의 비정상 보행의 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 보고한 바 있다. 그후 Sutherland등³⁹⁾은 본 연구와 같이 비복근만을 주사하고, 삼차원 동작분석기를 이용하여 보행양상이 향상됨을 보고하였다. 본 연구에서도 기존의 보고와 같이 운동형상학적으로 보행의 향상을 관찰할 수 있었다. 그러나 시공간적 지표는 주사 전과 주사 후를 비교하였을 때 의의 있는 향상을 관찰할 수 없었는데 이는 Sutherland등³⁹⁾이 3개월마다 주기적으로 보툴리눔 독소를 주사 후 측정된 보행분석에서 보행속도는 6개월까지는 전혀 변화가 없었고, 활보장은 6개월 이후 의의 있게 향상되었으나 분속수는 향상되지 않았다고 하면서, 보행속도, 활보장의 향상은 소아의 정상 발달의 영향이 클 것이라는 보고와 비슷한 결과를 얻을 수 있었다.

족관절의 시상면에서는 Sutherland등³⁹⁾이 입각기 및 유각기시 최대 배측 굴곡 각도가 증가되었고, 최대족저굴곡각도가 감소함을 보고하였는데, 본 연구에서도 같은 결과를 관찰할 수 있었다. 이러한 향상은 Cosgrove⁹⁾가 제시한 바와 같이 경직성 족관절 족저굴곡근의 약화로 인해 침묵 보행이 감소하고, 유각기 시작시 족저굴곡이 감소함에 따라 족관절의 배측굴곡근이 보다 효과적인 지렛대 작용거리를 가지게 됨에 따라 보다 효과적인 작용이 가능하기 때문으로 설명할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 Reimiers³²⁾가 아킬레스건 연장술후 배측 굴곡근의 강화를 관찰한바와 같이 족관절 족저굴곡근의 약화로 인해 길항근인 족관절 배측 굴곡근의 강화도 그 원인 중의 하나일 것으로 생각된다. 그리고 본 연구에서는 접지기 바로전 유각기말 98% 보행주기에서의 족관절 각도가 의의 있게 향상되어 접지기때의 족관절의 각도의 향상을 초래하였을 것으로 생각되는데, 이는 Hesse등¹⁸⁾이 동적근전도를 시행하여 보툴리눔 독소 주사후 족관절 족저굴곡근의 조기 활성화의 감소를 보고한 것과 관련있을 것으로 생각된다.

비복근만의 주사후 슬관절의 시상면에서의 보행분석상 Sutherland등³⁹⁾은 입각기동안의 최대 신전 각도

및 최소 신전 각도는 주사 후 변화를 관찰하였을 때 유의있는 향상을 관찰할 수 없었으나 좌측 경직성 편마비형인 환자에서 주사 전 보이던 입각기동안의 슬관절 과신전이 향상됨을 보고하고, 주사전 쭈그림 보행을 보인 환자에서는 변화를 관찰할 수 없다고 하였으나, 본 연구에서는 슬관절 과신전을 보이는 환아를 선별하여 비교 분석하였을 때 접지기의 슬관절 각도, 유각기동안의 최대 슬관절 굴곡각도는 주사전후에 차이를 관찰할 수 없었으나 입각기동안의 최대 신전 각도는 유의 있는 향상을 관찰할 수 있었다. 이는 뇌성마비환아에서 족저굴곡근의 경직에 의해 접지기 이후 족저굴곡근의 근육의 활성화가 조기에 일어나 족관절의 배측굴곡을 방해하고 이로 인해 슬관절의 굴곡모멘트가 일어나지 않음에 따라 입각기동안 슬관절과 신전이 일어나게 되는데, 보툴리눔독소 주사로 족저굴곡근의 경직을 감소시켜 슬관절의 굴곡 모멘트가 증가되었기 때문으로 생각된다.³⁰⁾ 또한 쭈그림 보행을 보인 환자에서의 보툴리눔 독소 주사시 족관절 족저굴곡근의 근력 약화로 인해 아킬레스건의 과다 연장시 보이는바와 같이 더 악화될 가능성이 있으나 본 연구에서는 접지기의 슬관절 각도는 변화가 없었으나, 입각기 동안의 최대 신전 각도는 오히려 유의 있게 감소하였는데 이는 보툴리눔 독소를 주사시 족관절 족저굴곡근이 완전히 마비되지 않고, 원래 정상적인 보행에서 비복근이 슬관절의 굴곡을 유지하는 역할이 있는데,³¹⁾ 뇌성마비 환아에서는 비복근내 주사후 일부 슬관절과 굴곡을 초래한 효과가 감소되었기 때문으로 생각된다. 그러나 아직 비복근의 경직이 슬관절의 쭈그림 보행에 미치는 영향은 아직 알려져 있지 않아 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 비복근내 주사후 고관절의 시상면에도 영향이 있음을 관찰할 수 있었다. 즉 입각기동안의 최대 신전 각도가 증가되고, 유각기동안의 최대 굴곡 각도가 감소되었다. 이는 아마도 입각기동안 족관절의 족저굴곡근의 경직으로 인해 체간의 전방전위가 일어나게되는 효과를 감소시키고, 유각기동안 발이 주사 후 족관절이 배측굴곡화됨에 따라 고관절의 굴곡을 이용해 발이 지면에 끌리지 않도록 하는 경향이 감소되었기 때문으로 생각된다.³¹⁾

본 연구에서는 보툴리눔 독소 주사 후 2주째 측정하여 전신 부작용없이 유의 있는 경직의 감소와 보

행 양상이 향상됨을 볼 수 있었으나 장기적 추적관찰을 통한 변화를 관찰하지 못하였고, 주사 후 보행시의 에너지 소모율을 측정하지 못하는 등의 제한점이 있었으며 향후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 또한 임상적으로 유용하게 이용할 수 있도록 반복자극시의 효과와 주사 후 반응이 없었던 환아를 예측할 수 있는 지표 개발 등 향후 많은 노력이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

26명의 보행이 가능한 뇌성마비 환아를 대상으로 2~8 unit/Kg의 용량으로 보툴리눔 독소 A를 경직이 있는 비복근에 주사하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 주사 전에 비해 주사 2주 후 Modified Ashworth scale, 신장반사 흥분도 검사의 gain, 종골건 반사의 진폭이 통계학적으로 의미 있게 감소하였고, 족관절 운동범위 또한 통계학적 의미 있게 증가하여 보툴리눔 독소 주사가 국소적인 경직의 감소에 도움을 주는 것으로 사료된다.

2) 족관절의 시상면의 운동학적인 지표중 접지기 때의 족관절 각도, 98% 보행주기에서의 각도, 입각기의 최대 배측굴곡 각도, 유각기의 최대 족저굴곡 각도 모두에서 주사 전에 비해 의미 있게 향상되었고, 슬관절 과신전을 보인 환자에서 유의 있는 향상을 보였고, 쭈그림 보행을 보인 환자에서도 보행상태가 악화되지 않아 보툴리눔 독소를 비복근내 주사시 보행 양상의 향상을 기대할 수 있을 것으로 사료된다.

이상의 결과로 보아 뇌성마비 환아에서 botulinum toxin A의 비복근내 주사는 경직의 감소, 보행 양상의 향상에 도움을 주며, 향후 경직의 감소 기간, 보행시의 에너지 소모량과 재주사시의 반응에 대한 연구가 필요하리라 사료된다

참 고 문 헌

- 1) 권도윤, 성인영, 유종운, 하상배: 한국 성인의 3차원적인 보행분석. 대한재활의학회지 1998; 22: 1107-1113
- 2) 박기영: 뇌성마비 환아에서 Botulinum Toxin A의 치료 효과. 대한재활의학회지 1997; 21: 390-398
- 3) 박창일, 신지철, 김유철, 김성우, 김덕용, 서혜정: 뇌성마비 환아에서 전기자극이 족저굴곡근 경직에 미치는 영향. 대한재활의학회지 1996; 20: 848-857

- 4) Allison SC, Abraham LD, Peterson CL: Reliability of modified ashworth scale in the assessment of plantar flexor muscle spasticity in patients with traumatic brain njury. *Int J Rehabil Res* 1996; 19: 67-78
- 5) Bleck EE: Orthopaedic management in cerebral pasly, 1st ed, Lodon: Mac Keuth Press, 1987, pp240-364
- 6) Carpenter EB, Seitz DG: Intramuscular alcohol as an aid in management of spastic cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 1980; 22: 497-501
- 7) Childers MK, Stacy M, Cooke DL, Stonnington HH: Comparison of two injection techniques using botulinum toxin in spastic hemiplegia. *Am J Phys Med Rehabil* 1996; 6: 462-469
- 8) Comella CL, Buchman AS, Tanner CM, Brown-Toms NC, Goetz CG: Botulinum toxin injection for spasmodic torticollis: increased magnitude of benefit with electromyographic assistance. *Neurology* 1992; 42: 878- 882
- 9) Cosgrove AP, Corry JS, Graham HK: Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 386-396
- 10) Das TK, Park DM: Botulinum toxin in treating spasticity. *Br J Clin Pract* 1989; 52: 355-363
- 11) Duchen LW: Changes in the electron microscopic structure of slow and fast skeletal muscle fibers of the mouse after the local injection of botulinum toxin. *J Neurol Sci* 1971; 14: 61-74
- 12) Etnyre B, Chamders CS, Scarbrough NH, Cain TE: Preoperative ad postoperative assessment of surgical intervention for equinus gait in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 24-31
- 13) Jankovic J, Hallett M: Therapy with botulinum toxin, 1st ed, New York: Marcel Dekker Inc, 1994, pp15-35
- 14) Jankovic J, Hallett M: Therapy with botulinum toxin, 1st ed, New York: Marcel Dekker Inc, 1994, pp93-106
- 15) Jankovic J, Schwartz K: Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 30: 277-280
- 16) Gage JR: Normal gait In: Gage JR editor. *Gait analysis in cerebral palsy*, 1st ed, London: Mac Keith Press, 1991, pp61-100
- 17) Gage JR: Cerebral-palsied gait In: Gage JR editor. *Gait analysis in cerebral palsy*, 1st ed, Lodon: Mac Keith Press, 1991, pp101-117
- 18) Hesse S, Krajnik J, Luecke D, Jahnke MT, Gregoric M, Mauritz KH: Ankle muscle activity before and after botulinum toxin therapy for lower limb extensor spasticity in chronic hemiparetic patients. *Stroke* 1996; 27: 455-460
- 19) Kanda T, Yuge M, Yamori Y, Suzuki J, Fukase H: Early physiotherapy in the treatment of spastic diplegia. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 438-444
- 20) Koman LA, Mooney JF, Smith BP, Godman A, Mulvaney T: Management of spasticity in cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993; 13: 489-495
- 21) Kraft SP, Lang AE: Botulinum toxin injections in the treatment of blepharospasm, hemifacial spasm, and eyelid fasciculations. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 276-280
- 22) Kurouglu R, Oh SJ: Quantatiation of tendon reflexes in normal voluteers. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1993; 33: 347-351
- 23) Lamana C, Carr CJ: The botulinal, tetnal, and enterostaphylococcal toxins: a review. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 286-332
- 24) Lin JP, Brown JK, Brotherstone R: Assessment of spasticity in hemiplegic cerbral palsy II: distal lower-limb reflex excitability and function. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 290-303
- 25) Little JW, Massagli TL: Spasticity and associated abnormalities of muscle tone. In: Delisa JA, Gans BM, editors. *Rehabilitation Medicine-principle and practice*, 2nd ed, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1993, pp666-680
- 26) Melling J, Hambleton P, Schone CC: Clostrium botulinum toxins: nature and preparation for clinical use. *Eye* 1988; 2: 16-23
- 27) Nix WA, Butler IF, Roontga S, Gutmann L, Hopf HC: Persitent unilateral tibialis anterior muscle hypertrophy with complex repetitive discharges and myalgia: report of two cases and response to botulinum toxin. *Neurology* 1992; 42: 602-606
- 28) O' Brien C, Yablon S, Graham HK, Rawicki B: Management of spasticity with botulium toxin, Colorado: Postgraduate Institute for Medicine, 1995, pp3-6
- 29) Peacock WJ, Staudt LA: Functional outcomes following selective posterior rhizotomy in children with cerebral palsy. *J Neurosurg* 1991; 74: 380-385
- 30) Perry J: Gait analysis-normal and pathological function 1st ed, Thorofare: SLACK, 1992, pp185-222
- 31) Perry J: Gait analysis-normal and pathological function 1st ed, Thorofare: SLACK, 1992, pp151-88
- 32) Reimers J: Functional changes in the antagonist after lengthening the agonist in cerebral palsy. *Clin Orthop* 1990; 253: 30-34
- 33) Shaari CM, Sanders I: Quantifying how location and dose of botulinum toxin injections affect muscle

- paralysis. Muscle Nerve 1993; 16: 964-969
- 34) Sanders DB, Massey EW, Buckley EC: Botulinum toxin for blepharospasm: single fiber EMG studies. Neurology 1986; 36: 545-547
 - 35) Sellin LC: The action of botulinum toxin at the neuromuscular junction. Med Biol 1981; 59: 11-20
 - 36) Scott AB: Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. Ophthalmology 1980; 87: 1044-1049
 - 37) Scott AB: Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. Trans Am Ophthalmol Soc 1981; 79:734-770
 - 38) Simpson LL: The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin. Pharmacol Rev 1981; 33: 155-188
 - 39) Sutherland DH, Kaufman KR, Wyatt MP, Chambers HG: Injection of botulinum toxin into the gastrocnemius muscle of patients with cerebral palsy: a 3-dimensional motion analysis study. Gait Posture 1996;4: 269-279
 - 40) Tardieu G, Tardieu C: Cerebral Palsy: Mechanical evolution and conservative correction of limb joint contracture. Clin Orthop 1987; 219: 63-69
 - 41) Wiegand H, Erdmann G, Wellhoner HH: ¹²⁵I labelled botulinum A neurotoxin: pharmacokinetics in cats after intramuscular injection. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1976; 292: 161-165